

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

SERVICE

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

**BREVET D'INVENTION**

P.V. n° 945.773

N° 1.443.063

Classification internationale :

C 07 d 7 / A 61 k

**Préparation contenant de la théophylline.**

Société dite : KEY PHARMACEUTICALS INC. résidant aux États-Unis d'Amérique.

**Demandé le 27 août 1963, à 15 heures, à Paris.**

Délivré par arrêté du 16 mai 1966.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 26 de 1966.)

La présente invention a pour objet une préparation contenant des dosages prédéterminés de théophylline ou de ses sels ou dérivés et un agent complémentaire. La théophylline présente, en particulier, l'inconvénient d'avoir une solubilité médiocre. C'est pourquoi on la présente fréquemment sous forme de sels doubles ou complexes, tels que le sel d'éthylènediamine (aminophylline).

Les travaux de N. Calesnick, J.C. Mansh, J.R. Dipalma et Altorelli publiés dans le *British Medical Journal* du 2 juillet 1960, volume II, pages 33 et 35, confirment que sous ce rapport les sels et complexes variés se comportent de façon similaire à celle de la théophylline elle-même et suggèrent que les concentrations et l'efficacité de certaines préparations bien connues dépendent de la dose de théophylline pure présente après que les divers agents subissent un hydrolyse. De là, vient la tendance à rechercher, dans les préparations connues de théophylline, une teneur élevée, aggravant ainsi cet état de chose.

On a fait des efforts dans ce domaine pour réduire les effets néfastes de la théophylline et de ses dérivés par des combinaisons avec des antacides ou encore par l'application d'enrobages mais ils se sont avérés inadéquats.

Conformément à la présente invention, il s'est avéré que la théophylline ou ses sels ou dérivés peut être mélangée avec un agent tel que la noscapine, l'extrait de thym ou le bromhydrate de dextrométhorphan ci-après désigné par « adjuvant », et qu'un enrobage comportant un mélange d'au moins 95 % de son poids en glycérine et de faibles quantités d'au moins un alcool huileux et de cire d'abeille peut être appliqué; les effets néfastes de théophylline sont ainsi minimisés.

Conformément à une autre forme de la présente invention, on a prévu un type de composition où la théophylline est répartie en deux ou plusieurs fractions.

Conformément à encore une autre forme de la

présente invention, on a prévu un comprimé ou une capsule dans lequel sont inclus de nombreux granulés individuels de théophylline revêtus d'un enrobage.

L'ingrédient actif dans les formes de dosage de la présente invention est choisi dans la théophylline, l'acétate de soude de théophylline, le salicylate de soude de théophylline, la diéthanolamine de théophylline, le glycamine de méthyle de théophylline, le glucinate de sodium de théophylline, le salicylate de calcium de théophylline et les dérivés de théophylline, aminophylline (théophylline-éthylénodramine hydroxylthyl théophylline et le choline de théophylline).

L'adjuvant peut être une substance telle que l'extrait de thym, le bromhydrate de dextrométhorphan, ou la noscapine. Il convient d'expliquer que la noscapine est le nom choisi pour la narceptine (C22 N23 NC 7) ou méthoxyhydrastine (1 - alpha - 8 - méthoxy - 6,7 - méthylène - dioxy 1 - (6,7 diméthoxy - 3 - phtalidyl) 1,2,3,4 - tétra, hydroisoquinoline, enregistré sous le numéro de dossier 6753 à la salle de recherche des marques de commerce de l'Office des Brevets des Etats-Unis.

L'adjuvant peut également comporter, si on le désire, un agent tel que l'acide acétyl-salicylique ou le N-acétyl-P-aminophénol.

La proportion de l'adjuvant n'est pas critique et peut varier, par exemple, d'environ 10 mg à environ 60 mg par 200 mg de théophylline, en donnant des résultats satisfaisants.

Ainsi, la quantité préférée et celle qui sera employée pour l'illustration des exemples joints, est de 200 mg de théophylline avec 30 mg de noscapine comme adjuvant.

Dans la forme la plus simple de l'invention, on prépare un comprimé conformément aux procédés classiques, le comprimé étant essentiellement constitué de théophylline ou, comme spécifié plus bas, un sel ou un dérivé et un adjuvant, tel que la noscapine, dans la proportion approximative de

30 mg de noscapine par 200 mg de théophylline; ces ingrédients étant comprimés pour former une tablette qui est ensuite recouverte du revêtement enrobant décrit par la suite.

Conformément aux réalisations préférées de la présente invention, la théophylline, ses sels ou dérivés et l'adjuvant sont incorporés dans une capsule, un granulé ou un comprimé, décrit dans le brevet français n° 1.382.054 déposé le 19 octobre 1961, en deux fractions ou plus.

Une préparation réalisée conformément à un des aspects de la présente invention, comprend à la base un granulé interne composé de théophylline et d'adjuvant, soit d'un corps inactif recouvert d'une couche de théophylline et d'adjuvant, au moins une couche d'enrobage, comportant un mélange d'au moins 95 % de son poids en glycérine et de faibles quantités d'au moins un alcool huileux et de cire d'abeille, la quantité de revêtement représentant entre environ 5 % et 10 % en poids du granulé pour donner approximativement une heure de maintien. Si on le désire, on peut prévoir une couche externe d'enrobage, plus ou moins épaisse, pour englober le granulé entier. Dans un granulé de ce type, l'action dépend d'un pourcentage d'augmentation en poids du porteur à enrober et de la multiplicité des couches.

Dans la préparation de granules conformément à la présente invention, on peut employer comme noyau central granulé ou granule, un mélange de sucre de canne et d'amidon de maïs ou d'amidon de blé, de pomme de terre ou de riz. Le mélange est broyé fin et travaillé en granules approximativement arrondis dans un récipient rotatif, selon la méthode classique de production des granules ou granules de base, d'une taille passant au tamis de granulométrie 10 à 20. Si on le désire, toutefois, de petits granules du médicament peuvent également être pris comme noyaux. Aussi, une certaine quantité de matériau comprenant le noyau peut être enrobée par pulvérisation d'une solution saturée de sucrose ou d'une solution d'acétate phthalate de cellulose, ou d'une solution de verre pharmaceutique, ou d'une gomme végétale, et ensuite coulée dans un récipient tournant pendant séchage sous courant d'air froid, suivi par un passage au tamis d'une granulométrie de 10 à 20. Quand des comprimés simples du combiné théophylline-noscapine sont à préparer, ces composés peuvent servir de noyau.

Dans la préparation de ces comprimés, les granules du noyau sucre-amidon ou les granules de théophylline et d'adjuvant, préparés comme il a été indiqué, sont placés dans un récipient tournant et traités par une solution d'un matériau adhésif en solvant organique volatil, en quantité suffisante pour couvrir la surface de chaque granulé. Pour cette fin, on peut employer n'importe quels adhé-

sifs ou excipients classiquement utilisés tels que l'acétate-phthalate de cellulose, le polyvinyle-pyrrolidone, l'acacia ou le shellac (laque cellulosique). Le solvant volatil peut être un solvant quelconque à évaporation rapide ne laissant pas de résidu toxique, par exemple l'alcool, l'éther, l'acétone ou le chloroforme. Quand la surface des granules sucre-amidon est devenue poisseuse en raison de l'évaporation du solvant, on ajoute, sous forme d'une poudre fine suffisante pour enrober régulièrement et adhérer à la surface du granulé, la théophylline ou un de ses sels ou dérivés avec l'adjuvant.

Cette opération est répétée jusqu'à ce que la quantité voulue ait été imprégnée régulièrement sur la surface de chaque granulé. L'opération d'enrobage peut être réalisée dans n'importe quel type d'équipement classique, comme, par exemple, une enrobeuse de 91 cm de diamètre du type rotatif travaillant par exemple à une vitesse d'environ 30 tours par minute. L'enrobeuse est munie d'un système d'admission d'air chauffant ou refroidissant.

Dans la préparation suivant l'invention, la dose de théophylline et d'adjuvant est divisée en deux parties ou plus, le granulé de base ou noyau du comprimé précédemment décrit contenant, par exemple, la moitié desdits produits. Ainsi, on prépare un granulé de base ou un noyau de comprimé contenant 115 mg de théophylline et 15 mg de noscapine, soit en corps massif, soit en couche sur un granulé de sucre et d'amidon, comme décrit précédemment. Le granulé de base est ensuite recouvert d'un poids suffisant d'un matériau retardateur du type glycérine-alcool huileux-cire d'abeille décrit précédemment et finalement enrobé par la seconde moitié de théophylline et d'adjuvant.

On peut, en se référant au brevet français précité, préparer un granulé constitué d'un granulé de base comprenant, ou revêtu de théophylline et de noscapine, suivi de trois couches d'enrobage, puis une seconde couche de théophylline et d'adjuvant et, finalement, un enrobage externe de nature entérique, tel que l'acétate-phthalate de cellulose.

Les couches de théophylline et d'adjuvant représentent un total de 200 mg. de théophylline et de 20 mg de noscapine, divisé en deux parts égales.

Dans une modification de cet aspect de la présente invention, on peut préparer des comprimés dans lesquels la moitié de la dose est distribuée sur un grand nombre de petits granules de base, porteurs de l'enrobage de la présente invention, et le reste de la dose est incorporé dans un mélange à comprimé formant liant, le tout étant comprimé pour former le comprimé final. Le liant

peut être de l'acacia, du carbonate de calcium ou toute autre substance classique pour comprimés.

La composition de l'enrobage de la présente invention comprend un mélange d'au moins un alcool huileux et de cire d'abeille. Le glycéride ira de 95 % à 99 % en poids du mélange, le poids de l'alcool huileux d'environ 0,1 % à 0,3 % et le poids de la cire d'abeille d'environ 0,1 % à 0,05 %. Les ingrédients sont dissous dans un solvant organique volatil approprié et maintenus à température suffisante pour les tenir en solution. Le glycéride peut être n'importe quel ester glycéryl, ou un ester glycéryl d'huile de ricin hydrogénée par le monostéarate de glycéryl, est préféré. L'alcool huileux est un alcool approprié quelconque, à chaîne longue, tel que l'alcool cétyl, l'alcool myristyl ou l'alcool stéaryl. La cire d'abeille est de qualité purifiée, telle que la cire blanche.

Une composition préférée de revêtement comprend, conformément à la présente invention :

Monostéarate de glycéryl, 45-85 mg;  
Alcool cétyl, 0,25-0,75 mg;  
Alcool myristyl, 0,28-0,75 mg;  
Cire blanche, 0,005-0,24 mg.

Ces ingrédients sont dissous dans du chloroforme et la solution est maintenue à 65-67 °C pour les tenir en solution.

On peut également préparer, par exemple, quatre séries de granulés, chaque série contenant approximativement la même concentration de théophylline par granulé mais chaque série représentant un temps de mise en activité différent, puis en mélangeant complètement et aussi uniformément que possible les quatre séries de granulés et en incorporant ensuite une quantité des granulés mélangés représentant une dose de 200 mg de théophylline et 30 mg de noscaphine dans un liant pour former un comprimé, on obtient ainsi une préparation suivant l'invention.

Les séries de granulés peuvent également être mélangées et assemblées pour donner, sous la forme de capsules, les quantités totales comme décrivent les exemples suivants, servant à illustrer l'invention, mais cette dernière ne doit pas être considérée comme s'y limitant.

*Exemple 1.* — 100 mg de théophylline et 15 mg de noscaphine sont intégralement mélangés et comprimés pour former un noyau de tablette sur une machine standard à comprimés. Le noyau est traité par une solution corps gras-cire composée comme suit :

Monostéarate de glycéryl, 900 g;  
Alcool cétyl, 25 g;  
Alcool myristyl, 25 g;  
Cire blanche, 10 g;  
Chloroforme, 4,54 litres,

en trois couches successives, pour réaliser une aug-

mentation totale en poids de 22,5 % et une série de maintien de trois heures.

Le noyau de comprimé est ensuite traité par une solution adhésive composée ainsi :

Acétate-phtalate de cellulose, 453 g;  
Acétone, 4,54 litres,

de façon à donner une surface poisseuse. 100 g supplémentaires de théophylline et 15 g supplémentaires de noscaphine sont appliqués à la surface par agitation dans une enrobeuse et les comprimés sont ensuite finis et séchés. On peut appliquer si on le désire une couche finale d'acétate-phtalate de cellulose. Le comprimé restant donne une période de maintien de quatre heures.

*Exemple 2.* — La préparation, conformément à la présente invention, de comprimés ou de capsules est effectuée comme suit :

Comme matériau de départ, on utilise des granulés de base constitués en poids de 20 % de sucre et de 80 % d'amidon de maïs, d'une granulométrie de 60 à 80 et correctement séchés. Pour préparer 100 000 comprimés ou capsules à action maintenue contenant chacun une dose de 800 mg de théophylline et 30 mg de noscaphine, 230 mg de granules de base sont placés dans une enrobeuse tournant lentement et on y ajoute, à la demande, des quantités d'une cuvée de 22,7 litres d'une solution enrobante d'acétate-phtalate de cellulose préparée comme indiqué dans l'exemple 1. Quand les granules deviennent poisseux, on saupoudre le mélange de théophylline et d'adjuvant dans l'enrobeuse, qui tourne, et la masse est, de plus, remuée manuellement ou mécaniquement jusqu'à ce que la théophylline et l'adjuvant recouvrent la surface des granules de base. L'intérieur de l'enrobeuse peut être recouvert d'un lubrifiant approprié, tel l'huile de silicones, afin d'éviter l'adhérence des granules. Quand l'enrobage est terminé et que le solvant s'est évaporé, les granules contiennent 360 g de théophylline et d'adjuvant et de matériau de granulé, plus le poids des solides amassés pendant l'enrobage avec des concentrations approximativement égales de théophylline et d'adjuvant par granulé, distribuées uniformément. Les granules de base comprennent alors une matrice d'acétate-phtalate de cellulose dans laquelle la théophylline et l'adjuvant distribués s'étendent sur la surface de la partie interne de sucre-amidon avec des parties desdits produits s'étendant au-delà de la surface de la matrice. On peut appliquer une légère couche de finition d'acétate-phtalate de cellulose, si on le désire. Les trois quarts des granules sont enrobés d'une couche suffisante d'acétate-phtalate de cellulose, comme décrit, pour s'assurer qu'il n'y a pas de théophylline et d'adjuvant exposés ainsi que le révèle l'examen microscopique.

Un tiers en poids de la part précédente des granulés est revêtu de 7,5 % en poids d'un enrobage de corps gras-cire par application de la solution de corps gras comme décrite dans l'exemple 1. Une moitié des granulés ainsi enrobés de corps gras-cire est retirée et mise de côté. L'autre moitié est encore traitée pour recevoir 7,5 % supplémentaires de son poids en enrobage corps gras-cire comme précédemment. De ceci résultent quatre produits finals de granulés différents. Les troisième et quatrième parts sont soumises à plusieurs enrobages d'acétate-phtalate de cellulose, appliqués comme précédemment.

Les lots respectifs de granulés sont maintenant combinés et complètement mélangés. On peut les placer sous gélatine ou autre capsule par quantités représentant une dose totale de 200 mg de théophylline et 30 mg de noscapine par capsule.

Si les granulés doivent être préparés en forme de comprimés, on ajoute au mélange de solvant un liant suffisant tel que l'acacia avec des lubrifiants ou autres matériaux inertes si bien que le poids total du lot de comprimés sera tel que les 100 000 comprimés contiendront chacun 200 mg de théophylline ou 20 mg de noscapine.

*Exemple 3.* — On prépare des comprimés ou capsules à mise en action maintenue du même type que ceux de l'exemple 2, en employant comme granulés de base un mélange de 200 g de théophylline et 30 g de noscapine de façon à former de petits granulés d'une granulométrie de 60 à 80 ou légèrement plus gros qui sont ensuite divisés en parts et enrobés de corps gras-cire, comme décrit dans l'exemple 2, puis réunis en comprimés.

*Exemple 4.* — On prépare un comprimé contenant un liant contenant de nombreux granules enchâssés, les granulés étant du type dans lequel une moitié de la dose de la théophylline et de l'adjuvant est contenue dans une granule de base et la seconde moitié appliquée sur la couche suivante.

Un mélange de 100 g de théophylline et de 15 g de noscapine est formé en petites granules comme décrit dans l'exemple 3. On peut ainsi constituer des granulés en leur appliquant des couches successives de chacune 7,5 % de leur poids du mélange d'enrobage corps gras-cire repris dans l'exemple 1. Les granulés sont revêtus d'une solution d'acétate-phtalate de cellulose comme décrite dans l'exemple 1, jusqu'à ce qu'ils soient poisseux, et on leur applique un mélange de 100 g de théophylline et 15 g de noscapine. On applique ensuite de l'acétate-phtalate de cellulose supplémentaire en quantités juste suffisantes pour solidifier le granulé, mais non pour l'enfermer complètement. Les granulés finis sont mélangés pour former des capsules contenant la proportion de 200 g de théophylline et 30 g de noscapine par

capsule ou sont formés en comprimé contenant le même dosage par comprimé que décrit précédemment.

#### RÉSUMÉ

1° Préparation prévue pour donner une quantité totale de théophylline et d'adjuvant prédéterminée, comportant principalement un mélange choisi dans la théophylline, ses sels ou dérivés, un adjuvant, tel que l'extrait de thym, le bromhydrate de dextrométhorphan ou la noscapine et, si on le désire, un agent tel que l'acide acétyl salicylique ou le N-acétyl-P-aminophénol et ladite quantité totale comprenant un certain nombre de granulés porteurs de théophylline et d'adjuvant, un granulé au moins comportant un enrobage constitué d'un mélange d'au moins 95 % de son poids d'un glycéride et de faibles quantités d'au moins un alcool huileux et de cire d'abeille.

2° Les granulés porteurs de théophylline et d'adjuvant sont divisés en parts, au moins un granulé d'une part étant composé d'un noyau interne recouvert d'une couche porteuse de théophylline et d'adjuvant et supportant une autre couche d'un enrobage et, d'autre part, chacune composée d'au moins un granulé comportant un noyau interne recouvert d'une couche porteuse de théophylline ou d'adjuvant et, au-dessus, une autre couche d'enrobage, le ou les granulés de chaque part suivant la première ayant un enrobage d'épaisseurs différentes.

3° Les granulés sont divisés en quatre parts, les seconde, troisième et quatrième parts ayant des épaisseurs d'enrobage différentes sur les granulés constituant ces parts.

4° Une certaine quantité de granulés est soit contenue dans une capsule, soit dispersée dans un agent liant, l'agent liant et les granulés étant réunis en comprimés.

5° Le noyau interne comporte un mélange sucre-amidon.

6° Le noyau des granulés comporte un mélange de théophylline, d'adjuvant et d'excipient.

7° La préparation comprend un granulé interne supportant une couche porteuse de théophylline et d'adjuvant revêtue d'une autre couche d'enrobage, l'enrobage comprenant un mélange d'au moins 95 % de son poids d'un glycéride et de faibles quantités d'au moins un alcool huileux et de cire d'abeille, la quantité d'enrobage allant de 5 % à environ 22,5 % du poids du granulé.

8° Le granulé interne comprend un mélange sucre-amidon.

9° La quantité d'enrobage est choisie à 7,5 %, 15 % et 22,5 % du poids du granulé.

10° Sensiblement une moitié de la théophylline et de l'adjuvant se trouve dans la couche porteuse et est recouverte d'une couche d'enrobage convenable, tandis qu'une couche porteuse de théophyl-

line et d'adjuvant comprenant le reste de ceux-ci recouvre l'enrobage.

11° Le granulé interne comprend un mélange de théophylline, d'adjuvant et d'excipient.

Société dite : KEY PHARMACEUTICALS INC.

Par procuration :

J. FOUCHY et R. CHENARD

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**